

Diyabetik ve Nondiyabetik Orta Derecede Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Renal Osteodistrofi Parametrelerinin Karşılaştırılması

The Comparison of Renal Osteodystrophy Parameters in Diabetic and Nondiabetic Patient with Moderate Renal Failure

ÖZ

AMAÇ: Renal Osteodistrofi (ROD), kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) sık görülen bir komplikasyondur. Bu çalışmada, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda diyabetin ROD parametrelerini etkileyip etkilemediği araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM: Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniği'nde orta derecede böbrek yetmezliği tanısıyla takip edilen 30 diyabetik, 30 nondiyabetik olmak üzere toplam 60 hasta ve 26 sağlıklı bireyden oluşturulan kontrol grubu üzerinde gerçekleştirildi. Kontrol ve hasta gruplarının serum kalsiyum (Ca²⁺), fosfor (P), parathormon (PTH) konsantrasyonlarına ve alkalen fosfataz (ALP) aktivitelere bakıldı.

BULGULAR: Hasta grubunun sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ortalama serum Ca²⁺ konsantrasyonu anlamlı düzeyde daha düşük (p<0,05), serum P, PTH konsantrasyonları ve ALP aktivitesi anlamlı düzeyde daha yüksek olarak ölçüldü (p<0,001). Diyabetik KBY'li grup ile nondiyabetik KBY'li grup arasında ortalama serum Ca²⁺, P, PTH konsantrasyonları ve ALP aktivitesi açısından bir fark bulunmadı (p>0,05).

SONUÇ: Diyabetik KBY'li hastalar ile nondiyabetik KBY'li hastaların ROD parametreleri açısından bir farklılık göstermediğini tespit ettik. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda diabetes mellitusun ROD için bir risk oluşturmadığını düşünmekteyiz. Ancak daha fazla hasta ile yapılacak, histolojik incelemelerin de olduğu, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Orta derecede böbrek yetmezliği, Diabetes mellitus, Renal osteodistrofi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Renal Osteodystrophy (ROD) is a commonly seen complication of chronic renal failure (CRF). In this study, it was investigated that whether diabetes has an additional deteriorating effect on the ROD parameters in patients with moderate renal failure.

MATERIAL and METHOD: This study was carried out in 60 (30 diabetic and 30 non-diabetic) patients with moderate renal failure. Twenty-six healthy subjects were taken as the control group. As ROD parameters, serum calcium (Ca²⁺) and phosphorus (P) concentrations and alkaline phosphatase (ALP) activities and parathormone (PTH) concentration were measured.

RESULTS: When the results of the patient group were compared with those of the control group, the mean serum Ca²⁺ concentration was found lower (p<0.05), the mean serum P, PTH concentration and ALP activity were found higher (p<0.001). There were no significant differences between the nondiabetic and the diabetic patient groups in terms of serum Ca²⁺, P, PTH concentration and ALP activity (p>0.05).

CONCLUSION: In conclusion, we did not find any significant difference between nondiabetic and diabetic subjects in terms of ROD parameters. Therefore, we speculate that diabetes may not create any risk in patients with moderate renal failure for ROD. However, further prospective and detailed studies comprising more patients also including histological examination are needed for clarifying this situation subject.

KEY WORDS: Moderate renal failure, Diabetes mellitus, Renal osteodystrophy

Ömür CENGİZ¹

Mustafa KELEŞ²

Ramazan ÇETİNKAYA³

Fatih AKÇAY¹

- 1 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye
- 2 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye
- 3 Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Geliş Tarihi : 27.09.2009

Kabul Tarihi : 02.12.2009

Yazışma Adresi:

Mustafa KELEŞ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD, Erzurum, Türkiye

Tel : 442 231 72 50

Faks : 442 236 13 01

E-posta : keles.m@gmail.com

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli nedenlere bağlı olarak, nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı sonucunda oluşan bir sendromdur. KBY glomerüler filtrasyon hızına (GFH) göre 5 evreye ayrılmaktadır (1). KBY'ye yol açan nedenlerin dağılımı ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir. Son dönemlerde yapılan araştırmalara göre dünyanın her yerinde diyabete bağlı böbrek yetmezliği gelişen hasta oranı giderek artmaktadır. Diabetes mellitus (DM), ülkemizde ve batılı ülkelerde son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en önemli nedenidir (2,3). Hastalarda önce mikroalbuminüri ile başlayan sinsi bir nefropati gelişir, kan basıncı giderek yükselir ve glomerülün yapısı zarar görür. Nihayet hipertansiyon, proteinüri ve böbrek yetmezliği ile karakterize diyabetik nefropati (DNP) belirgin hale gelir (4-5).

KBY'nin ilk dönemlerinden itibaren fonksiyon gören nefronların sayısı azalmaktadır. KBY gelişen hastalarda glomerüllerin, tübülüslerin veya her ikisinin fonksiyonları bozulmuş olup, organizmada birçok biyokimyasal ve metabolik bozukluklar meydana gelmektedir. Bu bozukluklardan birisi de iskelet sisteminde meydana gelen renal osteodistrofidir (ROD). ROD, GFH 60 mL/dak'nın altına düştüğü zaman ortaya çıkmaya başlayan, GFH 30 mL/dak'nın altına düştüğünde aşikar olarak izlenen ve SDBY olan hastaların büyük kısmında bulunan kemiğe ait lezyonlar kompleksi olarak tanımlanır. KBY olan hastalarda, 25(OH) kolekalsiferol 1,25(OH)₂ kolekalsiferole dönüşemediğinden aktif vitamin D₃ (1,25(OH)₂ D₃) eksikliği ortaya çıkar. Buna bağlı olarak kan kalsiyum (Ca²⁺) seviyeleri düşer ve hipokalsemi oluşur. KBY'nin başlamasıyla birlikte fosfor (P) böbrek yoluyla atılamaz ve P retansiyonu oluşur ve bunun sonucunda hiperfosfatemi meydana gelir. Oluşan hipokalsemi, hiperfosfatemi ve yüksek parathormon (PTH) seviyeleri sonucunda hastada sekonder hiperparatiroidizm (sHPT) meydana gelir. ROD tanısında, klinik bulgu ve semptomlar, laboratuvar bulguları (PTH, alkalen fosfataz, kemiğe spesifik alkalen fosfataz, Ca²⁺, P), görüntüleme yöntemleri ve kemik biyopsisi kullanılmaktadır. KBY'nin erken dönemlerinde klinik bulgu ve semptomlar görülmemekte, ancak biyokimyasal bulgular bulunmaktadır (6-10).

Çalışmamızda, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda nondiyabetik KBY olan hastalar ile diyabetik KBY olan hastaların ROD laboratuvar parametrelerinden Ca²⁺, P, PTH konsantrasyonları ve alkalen fosfataz (ALP), kemiğe spesifik alkalen fosfataz (bALP) aktiviteleri arasında fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniği'ne Mayıs 2005 ile Nisan 2006 tarihleri arasında başvuran GFH değerleri 30-59 mL/dak olan orta derecede böbrek yetmezliği olan 60 hasta (30'u diyabetik, 30'u nondiyabetik) ve

26 sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirildi. D vitamini, kalsiyum içeren preparatlar ve fosfor bağlayıcı kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

DM'li, nondiyabetik ve kontrol grubundaki hastalardan 2 mL kan biyokimya tüplerine alınarak, tamamen pıhtılaştıktan sonra 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Üst fazda kalan serum ayrılarak çalışılacağı güne kadar -80 °C'de derin dondurucuda saklandı.

Ca²⁺, P konsantrasyonları ve ALP, bALP aktivitesi OLYMPUS AU 2700 (MIHSIMA OLYMPUS CO. LTD. JAPAN) otoanalizörle spektrofotometrik metotlarla ölçüldü. PTH konsantrasyonu ise MODULAR E 170 (MODULAR ANALYTIC TOKYO/JAPAN) cihazıyla kemilüminesans enzim immünoassay metoduyla hormon laboratuvarında ölçüldü. GFH, kreatinin klirensi ölçülerek belirlendi. Kreatinin klirensi Cockcroft-Gault formülü ile hesaplandı.

Kategorik değişkenlerin analizi ki-kare testi ile sürekli değişkenlerin analizi ise "one-way ANOVA" ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Post Hoc Scheffe testi kullanıldı. P <0,05 olması durumunda gruplar arası istatistiksel fark önemli kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol grubu, 16'sı erkek (%61,5), 10'u kadın (%38,5) olan sağlıklı bireylerden oluşurken, nondiyabetik KBY'li grubun 20'si erkek (%66,7), 10'u kadın (%56,7) ve diyabetik KBY'li grubun ise 17'si erkek (%56,7), 13'ü kadın (%43,3) olan hastalardan oluşmaktaydı. Çalışma gruplarındaki hastaların yaş ortalamaları arasında bir fark yok iken (p>0,05), Diyabetik hastaların vücut ağırlığı, kontrol ve nondiyabetik hastalardan, nondiyabetik hastaların vücut ağırlığı ise kontrol grubundan daha yüksek bulundu (p<0,05). Hastalara ait bilgiler Tablo I'de özetlenmiştir.

Nondiyabetik KBY'li grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, serum glukoz değerleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmazken (p>0,05), nondiyabetik hastalarda ortalama serum kreatinin, BUN, ürik asit, PTH, ALP, bALP, ve P değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek iken (p<0,001), serum Ca²⁺, albumin değerleri ve GFH ise anlamlı düzeyde daha düşük olarak bulundu (sırasıyla p<0,05, p<0,05 ve p<0,001) (Tablo I).

Diyabetik KBY'li grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda ortalama serum glukoz, kreatinin, BUN, ürik asit, PTH, ALP, bALP, ve P değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek iken (p<0,001), serum Ca²⁺, albumin değerleri ve GFH ise anlamlı düzeyde daha düşük olarak bulundu (sırasıyla p<0,05, p<0,05 ve p<0,001) (Tablo I).

Nondiyabetik KBY'li grup ile diyabetik KBY'li grubun sonuçları karşılaştırıldığında; ortalama serum kreatinin, BUN, ürik asit, PTH, ALP, bALP, Ca, P değerleri ve GFH değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo I: Çalışma gruplarının sonuçlarının karşılaştırılması.

	Grup K (n=26)	Grup ND (n=30)	Grup D (n=30)	Grup K-ND	Grup K-D	Grup ND-D
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	P	P	P
Yaş (yıl)	58,4 ± 11,9	59,7 ± 12,6	57,6 ± 14,2	>0,05	>0,05	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	77,9 ± 12,0	85,4 ± 10,6	101,4 ± 13,4	<0,05	<0,001	<0,001
GFH (mL/dak)	101,9 ± 17,3	38,1 ± 7,6	43,2 ± 8,2	<0,001	<0,001	>0,05
Glukoz (mg/dL)	91,5 ± 9,4	94,1 ± 8,0	192,1 ± 54,7	>0,05	<0,001	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,9 ± 0,1	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,3	<0,001	<0,001	>0,05
BUN (mg/dL)	12,9 ± 4,3	43,3 ± 10,5	47,9 ± 11,5	<0,001	<0,001	>0,05
Ürik asit (mg/dL)	5,1 ± 0,7	8,2 ± 1,6	7,3 ± 2,02	<0,001	<0,001	>0,05
Albümin (g/dL)	4,2 ± 0,5	3,9 ± 0,6	3,5 ± 0,6	<0,05	<0,05	<0,05
ALP (U/L)	188,2 ± 33,2	319,0 ± 108,6	288,7 ± 134,7	<0,001	<0,001	>0,05
bALP (U/L)	102,6±27,8	238,1±84,3	208,3±97,3	<0,001	<0,001	>0,05
PTH (pg/mL)	44,9 ± 8,9	173,3 ± 71,4	159,8 ± 65,6	<0,001	<0,001	>0,05
Kalsiyum (mg/dL)	9,0 ± 0,5	8,3 ± 0,9	7,8 ± 1,2	<0,05	<0,05	>0,05
Fosfor (mg/dL)	3,9 ± 0,5	5,1 ± 0,9	5,3 ± 0,5	<0,001	<0,001	>0,05

Grup K: Kontrol grubu, Grup ND: Nondiyabetik grup, Grup D: Diyabetik grup. ALP: Alkalen fosfataz, bALP: Kemiğe spesifik alkalenfosfataz, BUN: Kan üre azotu, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, PTH: Parathormon, SS: Standart sapma.

Diyabetik KBY grubunda ortalama serum glukoz değeri daha yüksek, albümin değeri ise daha düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,05$) (Tablo I).

TARTIŞMA

ROD, KBY'nin en önemli komplikasyonlarından biridir ve bu konuda birçok araştırma yapılmıştır. Spasovski ve ark. (11) yaptıkları çalışmada, SDBY gelişen hastalarda serum Ca^{+2} seviyelerini sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Başka bir çalışmada, KBY hastalarının GFH değerleri 30 mL/dak/1,73 m^2 'nin altına düşünce serum Ca^{+2} seviyelerinin giderek azaldığı bulunmuştur (12). Ayrıca hemodiyaliz (HD) sürelerine göre 1-4 yıl arasında HD'e giren hastalarla yapılan bir çalışmada, dördüncü yıla doğru diyaliz süresi uzadıkça hastaların serum Ca^{+2} seviyelerinin düştüğü ifade edilmiştir (13). Yumita ve ark.(14) serum kreatinin değerlerine göre orta derecede böbrek yetmezlikli prediyaliz hastalarında serum Ca^{+2} seviyelerinin sağlıklı bireylerin serum Ca^{+2} seviyelerinden farklı olmadığını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda, hasta gruplarının serum Ca^{+2} düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunurken, diyabetik ve nondiyabetik grup arasında bir fark bulunamadı.

Yapılan bir çalışmada, ROD hastalarında sağlıklı kişilere göre serum P seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (11).

Hilker ve ark. (15) P bağlayıcı herhangi bir tedavi görmeyen KBY'li hastaların tedavi gören gruba ve sağlıklı bireylere göre ortalama serum P seviyelerini anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. HD hastalarıyla yapılan bir çalışmada, HD tedavisi almalarına rağmen yıllar ilerledikçe serum P seviyelerinin yükseldiği ifade edilmiştir (12). Yaptığımız çalışmada hasta gruplarının serum P düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak nondiyabetik KBY grup ile diyabetik KBY grubun serum P seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Diyaliz hastalarında ROD görülme sıklığı ve ROD'un özelliklerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, ALP aktivitesinin yüksekliği ile ROD oluşumu arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (16). Bu hastalarda, ALP aktivitesi arttıkça ROD gelişimi de artmıştır. HD hastalarıyla yapılan bir çalışmada ise, diyaliz tedavisinin süresi ilerledikçe ALP aktivitesinde artış gözlenmiştir. Ancak diyabetik HD hastaları ile nondiyabetik HD hastalarında, bakılan ALP aktiviteleri arasında bir fark bulunamamıştır (10,13). Yumita ve ark. (14) kreatinin değerleri arttıkça ALP aktivitesinin yükseldiğini bulmuşlardır. Spasovski ve ark. (11) sHPT gelişen diyaliz hastalarında ALP ve bALP aktivitelerinde belirgin artış tespit etmişlerdir. Gomes ve ark. (12) GFH ≤ 30 mL/dak ve GFH > 30 mL /dak olmak üzere iki gruba ayırdıkları hastalarda GFH değeri azaldıkça ALP aktivitelerinin

arttığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada, PTH konsantrasyonu arttıkça ALP aktivitesinin arttığını bildirmişlerdir. Yeung ve ark. (18) diyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada hastaların bALP aktivitelerinde artış tespit etmişlerdir. Prediyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, ALP aktivitesi ile PTH konsantrasyonları arasında önemli korelasyon bulunduğu, ancak bALP ile PTH arasında önemli korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir (19). Çalışmamızda her iki hasta grubunun ALP ve bALP aktiviteleri kontrol grubunun ALP ve bALP aktivitelerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grupları arasında ise ALP ve bALP aktiviteleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Prediyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, kemik histofotometrisi yapılmış ve bu hastaların % 91,4'ünde ROD'ye ait bulgular gözlenmiştir. Bu hastaların serum PTH seviyeleri normalden yüksek bulunmuştur (17). Yumita ve ark. (14) serum kreatinin düzeyleri yüksek olan hastaların serum kreatininleri düşük olanlara göre PTH konsantrasyonlarını yüksek bulmuşlardır. Spasovski ve ark. (11) ROD hastalarının serum PTH seviyelerinin sağlıklı kişilerden yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. HD hastalarında diyaliz süresi uzadıkça serum PTH konsantrasyonlarının arttığı bulunmuştur (13). Gomes ve ark.(12) GFH <30 mL/dak olan hastaların serum PTH seviyelerini GFH >30 mL/dak olan hastalarından yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Inaba ve ark. (16) HD tedavisi alan diyabetik hastaların PTH konsantrasyonunun HD tedavisi alan nondiyabetik hastaların PTH konsantrasyonundan düşük olduğunu bulmuşlardır. KBY gelişen hastalarda oluşan ROD'dan dolayı kemik mineral yoğunluklarında azalma meydana gelir(20). Birçok çalışmada, kemik mineral yoğunluğu ile PTH düzeyleri arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir (21-24). Bununla birlikte bazı çalışmalarda da, kemik mineral yoğunluğu ile PTH arasındaki negatif ilişki bulunamamıştır (25-28). Prediyaliz ve HD hastalarının ROD parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, HD hastalarının serum PTH konsantrasyonları prediyaliz hastalarının serum PTH konsantrasyonlarından yüksek bulunmuştur (29). Çalışmamızda nondiyabetik ve diyabetik KBY'li grupların serum PTH konsantrasyonları kontrol grubunun serum PTH konsantrasyonundan yüksek bulundu. Ancak nondiyabetik KBY'li grup ile diyabetik KBY'li grubun PTH konsantrasyonları arasında fark tespit edilemedi.

Diyabetik diyaliz hastalarının düşük PTH ve ALP değerleri ile giden kemik yapımının azalması ile karakterize dinamik kemik hastalığı için bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (30-31). Cundy ve ark. (32) prediyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada ise, çalışmamızın sonuçlarına benzer bir şekilde diyabetin ROD parametrelerini (Ca²⁺, P, ALP, PTH) etkileyici bir faktör olmadığını bulmuşlardır.

Çalışmamızda diyabetik KBY'li grup ile nondiyabetik KBY'li grubun PTH, ALP, bALP, Ca²⁺ ve P değerleri arasında bir fark tespit edilemedi. Bu sonuçlara göre DM'un orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ROD için bir risk oluşturmadığını

düşünmekteyiz. Ancak, hastaların daha ileri evrelere kadar takip edileceği, beraberinde histolojik incelemelerin de yapılabileceği ve daha fazla hastanın dahil edileceği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67: 2089-2100
2. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1-266
3. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Ereğ E: Türkiye'de son dönem böbrek yetmezliğinin etyolojisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergi* 2005; 1(21): 1-8
4. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M: Long-term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in NIDDM. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286-89
5. Horiuchi M, Akishata M, Dzau VJ: Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999; 33 (2): 613-621
6. Gonzalez EA, Martin KJ: Bone and mineral metabolism in chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Mosby, 2003: 873-885
7. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukagawa M, Langman C, Malluche HH, McCarthy JT, Massry SG, Mehls O, Salusky IB, Silver JM, Smogorzewski MT, Slatopolsky EM, McCann L: Bone Turnover Work Group: Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004;43:558-565
8. Locatelli F, Cannata-Andía JB, Drüeke TB, Hörl WH, Fouque D, Heimbürger O, Ritz E: Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723-731
9. Hruska K: New concepts in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2755-2760
10. Silver J, Moallem E, Kilav R, Epstein E, Sela A, Naveh-Many T: New insights into the regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 3):2-5
11. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ, Ivanovski N, Sikole A, Dams G, Couttenye MM, De Broe ME, D'Haese PC: Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1159-1166
12. Gomes CP, Silva MIB, Duarte MEL, Dorigo D, Lemos CC, Bregman R: Bone disease in patients with chronic kidney disease under conservative management. *Sao Paulo Med J* 2005; 123: 83-87

13. Nakai T, Masuhara K, Kanbara N: Bone mineral density decrease is associated with alkaline phosphatase and carboxy-terminal parathyroid hormone in hemodialysis patients. *Dial Transplant* 2002; 31: 788-791
14. Yumita S, Suzuki M, Akiba T, Akizawa T, Seino Y, Kurokawa K: Levels of serum 1,25 (OH)₂ D in patients with pre-dialysis chronic renal failure. *Tohoku J Exp Med* 1996;180: 45-46
15. Hilker SH, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E: Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Arch Intern Med* 1990; 133: 550-557
16. Inaba M, Okuno S, Nagasue K, Otoshi T, Kurioka Y, Maekawa K, Kumeda Y, Imanishi Y, Ishimura E, Ohta T, Morii H, Kim M, Nishizawa Y: Impaired secretion of parathyroid hormone is coherent to diabetic hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (suppl 1): S139-142
17. Shin SK, Kim DH, Kim HS, Shin KT, Ma KA, Kim SJ, Kwak YS, Ha SK, Sherrard DJ: Renal osteodystrophy in pre-dialysis patients: Ethnic difference? *Perit Dial Int* 1999;19 (Suppl 2): S402-407
18. Yeung LK, Lin H, Chu P, Tseng CF, Wang JS, Chao TY, Lu KC: The effect of parathyroid hormone on bone remodeling markers during maintenance hemodialysis. *Fu-Jen Journal of Medicine* 2004; 2: 233-238
19. Ha SK, Park CH, Seo JK, Park SH, Kangs W, Choi KH, Lee HY, Han DS: Studies on bone markers and bone mineral density in patients with chronic renal failure. *Yonsei Med J* 1996; 37(5): 350-356
20. Çefle A, Borazan A, Yılmaz A: Hemodiyaliz hastalarında kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olabilen risk faktörleri. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003;66:42-46
21. Asaka M, Iida H, Entani C, Fujita M, Izumino K, Takata M, Seto H, Sasayama S: Total and regional bone mineral density by dual photon absorptiometry in patients maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992;38:149-153
22. Foldes AJ, Arnon E, Popovtzer MM: Reduced speed of sound in tibial bone of hemodialyzed patients: Association with serum PTH level. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1318-1321
23. Gerakis A, Hadjidakis D, Kokkinakis E, Apostolau T, Raptis S, Billis A: Correlation of bone mineral density with the histological findings of renal osteodystrophy in patients hemodialysis. *J Nephrol* 2000; 13: 437-443
24. Nakashima A, Yorioka N, Tanji C, Asakimori Y, Ago R, Usui K, Shigemoto K, Harada S: Bone mineral density may be related to atherosclerosis in hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2003;14:369-373
25. Chao SH, Tsai KS, Chieng PU, Lee PH, Lee CJ: Bone mineral density profile in uremic and renal transplant patients. *Transplant Proc* 1994; 26: 2009-2011
26. Eeckhout E, Verbeelen D, Sennesael J, Kaufman L, Jonckheer MH: Monitoring of bone mineral content in patients on regular hemodialysis. *Nephron* 1989; 52: 158-161
27. Hutchison A.J, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ, Gokal R: Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3 and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993; 44: 1071-1077
28. Linengard B, Johnell O, Nilsson BE, Winklund PE: Studies of bone morphology, bone densitometry and laboratory data in patients on maintenance hemodialysis treatment. *Nephron* 1985; 39: 122-129
29. Coen G, Bllanti P, Bonucci E, Calabria S, Costantini S, Ferrannini M, Giustini M, Giordano R, Nicolai G, Manni M, Sardella D, Taggi F: Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: Comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 2002; 91:103-111
30. Kumeda Y, Inaba M, Ishimura E: Renal osteodystrophy with diabetic bone disease. *Clin Calcium* 2003;13(3):299-309
31. Couttenye MM, D'Haese PC, Verschoren WJ, Behets GJ, Schrooten I, De Broe ME: Low bone turnover in patients with renal failure. *Kidney Int* 1999;56 :S70-S76
32. Cundy TF, Humphreys S, Watkins PJ, Parsons V: Hyperparathyroid bone disease in diabetic renal failure. *Diabetes Res* 1990; 14: 191-196